

16/5/5

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

002234146

WPI Acc No: 1979-33335B/197918

3-Furyl-carbonylthio pyrrolidine-2-carboxylic acid cpds. - with antihypertensive activity

Patent Assignee: SANDOZ SA (SANO)

Number of Countries: 012 Number of Patents: 012

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-----------------------|------|----------|-------------|------|------|----------|
| BE 871574 | A | 19790426 | | | | 197918 B |
| DE 2845499 | A | 19790503 | | | | 197919 |
| GB 2006781 | A | 19790510 | | | | 197919 |
| NL 7810595 | A | 19790502 | | | | 197920 |
| DK 7804673 | A | 19790521 | | | | 197924 |
| SE 7810893 | A | 19790605 | | | | 197925 |
| FI 7803189 | A | 19790629 | | | | 197930 |
| FR 2407204 | A | 19790629 | | | | 197931 |
| JP 54081266 | A | 19790628 | | | | 197932 |
| PT 68707 | A | 19790920 | | | | 197941 |
| ZA 7806081 | A | 19800428 | | | | 198030 |
| US 4261895 | A | 19810414 | | | | 198118 |

Priority Applications (No Type Date): CH 7713153 A 19771028

Abstract (Basic): BE 871574 A

Cyclic amino-acid amides of formula (I) and their salts, when R1 = H are new: (where R = H, 3-7C cycloalkyl, 2-5C alkyl monosubst. by a hydroxy gp which is sepd from the carbonylthio gp. by 2C atoms, phenyl or 7-11C phenylalkyl (each phenyl gp. may have 1 or 2 substituents chosen from F, Cl, Br and 1-4C alkyl or 1,2 or 3, 1-4C alkoxy substituents), furyl benzo (b) furyl, thienyl, benzo(b)thienyl, pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, 2 or 3-pyrrolyl or indolyl except 1-indolyl, R1, R2 independently = H or 1-4C alkyl, A = ethylene opt. mono-subst. by a hydroxy gp. methylene or trimethylene and n = 0, 1 or 2). The cpds. may be the optical isomers, racemic mixts. or diastereoisomers.

(I) are antihypertensives which are administered orally, parenterally or rectally in daily doses of 50-1000 mg as several unit doses of 1-100 mg. The cpds. may be used therapeutically or prophylactically.

Title Terms: FURYL; CARBONYL; THIO; PYRROLIDINE; CARBOXYLIC; ACID; COMPOUND ; ANTIHYPERTENSIVE; ACTIVE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; C07D-207/16; C07D-227/06; C07D-403/12; C07D-405/12; C07D-409/12

File Segment: CPI

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 407 204

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction.)

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 29752

(54)

Nouveaux amides d'acides aminés cycliques, leur préparation et leur application comme médicaments.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.⁷). C 07 D 207/16; A 61 K 31/395;
C 07 D 403/12, 405/12, 409/12.

(22)

Date de dépôt 19 octobre 1978, à 14 h 8 mn.

(31) (32) (33)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Suisse le 28 octobre 1977,
n. 13.153/77 au nom d'Erik Wiskott.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. - «Listes» n. 21 du 25-5-1979.

(71)

Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.

(72)

Invention de : Erik Wiskott.

(73)

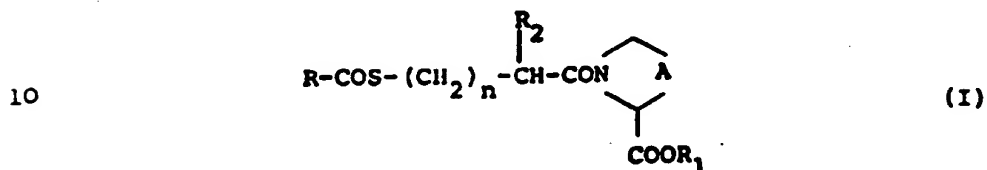
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire :

La présente invention a pour objet de nouveaux amides d'acides aminés cycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 L'invention concerne plus particulièrement les amides d'acides aminés cycliques répondant à la formule I



dans laquelle

15 R représente

- a) un atome d'hydrogène,
- b) un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone,
- c) un groupe alkyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone, monosubstitué par un groupe hydroxy, le groupe hydroxy devant être séparé du reste carbonylthio par au moins deux atomes de carbone,
- 20 d) un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 11 atomes de carbone, le reste phényle de ces 2 groupes portant chacun un ou deux substituants choisis parmi les atomes de fluor, de chlore et de brome et les groupes alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien un, deux ou trois substituants choisis parmi les groupes alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou
- 25 e) un groupe furyle, benzo[b]furyle, thiényle, benzo[b]thiényle, pyridyle, quinolyne, isoquinolyne, 2- ou 3-pyrrolyle ou un groupe indolyne autre que le groupe 1-indolyne,

30 R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

A représente un groupe éthylène éventuellement m nosubstitué par un groupe hydroxy, ou un groupe méthylène ou triméthylène, et

n signifie 0, 1 ou 2,

5 et les sels que forment les composés de formule 1 dans laquelle R_1 signifie un atome d'hydrogène.

Lorsque R représente un groupe cycloalkyle, celui-ci contient de préférence 3, 5 ou 6 atomes de carbone, en particulier 5 ou 6 atomes de carbone. Lorsque R signifie un
10 groupe alkyle monosubstitué par un groupe hydroxy, celui-ci contient de préférence 2 ou 3, en particulier 2 atomes de carbone; dans ce groupe hydroxyalkyle, le groupe hydroxy se trouve de préférence dans la position terminale la plus éloignée. Lorsque R représente un groupe phénylalkyle, celui-
15 ci contient de préférence 6 ou 7 atomes de carbone et représente de préférence un groupe benzyle. Lorsque le groupe phénylalkyle contient plus de 8 atomes de carbone, le radical alkylène est de préférence ramifié, en particulier en position α ; à titre d'exemple, on peut citer les groupes
20 $-C(CH_3)_2-C_6H_5$ et $-C(CH_3)_2-CH_2-C_6H_5$. Lorsque le groupe phényle ou phénylalkyle représenté par R est monosubstitué, le substituant se trouve de préférence en position para; lorsqu'il est disubstitué, les substituants se trouvent de préférence aux positions 3 et 4. Lorsque le groupe phényle
25 ou phénylalkyle est trisubstitué, les substituants se trouvent de préférence aux positions 3, 4 et 5. Lorsque le groupe phényle ou phénylalkyle est di- ou trisubstitué, les substituants sont de préférence identiques. Lorsque R représente un groupe phényle di- ou trisubstitué, l'une au
30 moins des positions 2 ou 6 est de préférence non substituée. Lorsque les groupes phényle ou phénylalkyle sont substitués par des groupes alkyle et/ou alcoxy, il s'agit de préférence de groupes méthyle, éthyle, méthoxy et/ou éthoxy, en particulier de groupes méthyle et/ou méthoxy. Lorsque les groupes
35 phényle ou phénylalkyle sont substitués par des atomes d'halogène, il s'agit de préférence du chlore ou du brome,

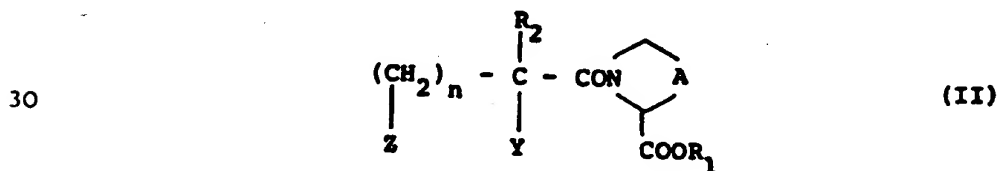
en particulier du chlore. Les groupes phényle ou phényl-alkyl sont avantageusement di- ou trisubstitués.

Lorsque R a l'une des significations données sous e), il s'agit de préférence d'un reste monocyclique. Lorsque R représente l'un des restes bicycliques mentionnés sous e), le reste carbonylthio est de préférence fixé sur un atome de carbone cyclique du reste hétérocyclique. Lorsque R représente ou contient un hétérocycle à 5 chaînons, il est de préférence lié au reste carbonylthio par l'intermédiaire d'un atome de carbone adjacent à l'hétéroatome. Lorsque R représente ou contient un hétérocycle à 6 chaînons, il est de préférence lié au reste carbonylthio par l'intermédiaire d'un atome de carbone situé en position α ou β par rapport à l'hétéroatome, en particulier en position α .

Lorsque A représente un groupe éthylène monosubstitué par un groupe hydroxy, l'atome de carbone substitué par le groupe hydroxy est de préférence séparé du groupe carbonyloxy par un groupe méthylène.

R a de préférence l'une des significations indiquées sous d) ou e), de préférence sous e). R_1 signifie de préférence un atome d'hydrogène. R_2 représente de préférence un groupe alkyle. A signifie de préférence un groupe éthylène éventuellement substitué par un groupe hydroxy, plus particulièrement un groupe éthylène non substitué. n signifie de préférence 1.

Conformément au procédé de l'invention, pour préparer les composés de formule I on fait réagir des composés de formule II



dans laquelle R_1 , R_2 et A ont les significations déjà données, et soit i) n signifie 0, 1 ou 2 et, dans ce cas, Y signifie un atome d'hydrogène et Z représente un groupe susceptible

d'être éliminé,
soit il n signifie l et, dans ce cas, Y et Z forment ensemble
une double liaison,
avec des composés de formule III

5 R - COSH (III)
dans laquelle R a la signification déjà donnée.

La réaction est effectuée selon des méthodes
connues. Lorsqu'on met en jeu un composé de formule II où Y
représente un atome d'hydrogène, on peut opérer sous des
10 conditions analogues à celles d'une substitution nucléophile
d'un acide thiocarboxylique sur l'amide d'un acide alkyl-
carboxylique portant en position terminale la plus éloignée
un groupe susceptible d'être éliminé. On effectue av ttaq r-
sement la réaction à une température comprise entre environ
15 0 et 100°C, de préférence à la température ambiante. On
opère avantageusement dans un solvant organique inerte tel
que l'éther, le chlorure de méthylène, le chloroforme, le
benzène ou le toluène. Le cas échéant on peut utiliser,
comme solvant, un excès du composé de formule III. On met en
20 jeu l'acide thiocarboxylique sous une forme anionique,
c'est-à-dire sous la forme d'un sel de métal alcalin. Dans
les composés de formule II Z représente par exemple un atome
d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome,
ou un reste R_2-SO_2-O- où R_2 représente un groupe phényle,
25 tolyle ou alkyle inférieur. Z représente en particulier
un atome de chlore.

Lorsqu'on met en jeu des composés de formule II où
Y et Z forment ensemble une double liaison, on opère de
préférence sous les conditions habituellement utilisées
30 pour l'addition 1,4 d'un acide thiocarboxylique sur un
dérivé acryloylique. De préférence, on fait réagir les
composés de formule III sous une forme anionique, par
exemple sous la forme d'un sel de métal alcalin.

Le cas échéant on peut transformer, selon des
35 méthodes connues, les composés de formule I dans laquelle R_1

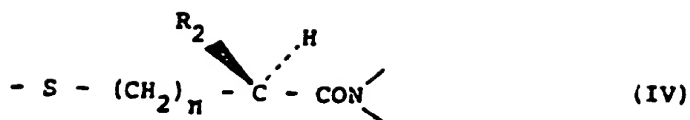
représente un atome d'hydrogène, en leurs sels par réaction avec des bases minérales. Comme exemples de telles bases, on peut citer l'hydroxyde de sodium, la tert.-butylamine et la dicyclohexylamine. A partir des sels, on peut libérer selon des méthodes connues les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie un atome d'hydrogène.

Dans les composés de formule I, l'atome de carbone cyclique substitué par le groupe carbonyloxy est asymétrique. De ce fait, les composés de formule I peuvent exister sous la forme d'isomères optiques ou de racémiques. L'isomère optique préféré est celui où cet atome de carbone asymétrique a la configuration S.

Lorsque A représente un groupe éthylène monosubstitué par un groupe hydroxy, l'atome de carbone portant le groupe hydroxy est également asymétrique et les composés de formule I correspondants peuvent donc exister sous la forme de diastéréoisomères. Lorsque le groupe hydroxy est adjacent au groupe carbonyloxy, le diastéréoisomère préféré est celui où l'atome de carbone substitué par le groupe hydroxy a la configuration S; lorsque le groupe hydroxy n'est pas adjacent au groupe carbonyloxy, le diastéréoisomère préféré est celui où l'atome de carbone portant le groupe hydroxy a la configuration R.

Les formes énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule I peuvent être préparées selon des méthodes connues, par exemple en mettant en jeu les composés de formule II sous forme de stéréoisomères optiquement purs. Les composés de formule II optiquement purs peuvent être obtenus à leur tour à partir des produits de départ correspondants optiquement actifs.

Lorsque R_2 représente un groupe alkyle, l'atome de carbone substitué par le groupe R_2 est également asymétrique et les composés correspondants de formule I peuvent exister sous la forme de diastéréoisomères. Le diastéréoisomère préféré est celui où l'atome de carbone substitué par R_2 a la configuration indiquée dans la formule IV ci-après :



5

Les formes diastéréoisomères des composés de formule I où R_2 représente un groupe alkyle peuvent être obtenues selon des méthodes connues, par exemple par cristallisation fractionnée d'un sel approprié, tel que par exemple le sel de tert.-butylammonium ou de dicyclohexylammonium, ou par chromatographie du mélange de diastéréoisomères.

Il va de soi que l'invention n'est pas limitée à une forme particulière des composés de formule I mais comprend les composés de formule I aussi bien sous forme d'isomères optiques que de racémiques ou de diastéréoisomères.

Les produits de départ de formules II et III peuvent être préparés selon des méthodes connues.

Pour préparer les composés de formule IIIa



dans laquelle R^{I} a l'une des significations données pour R sous e), on fait réagir par exemple l'acide carboxylique correspondant avec du chloroformiate d'éthyle, puis on traite avec de l'acide sulfhydrique l'anhydride mixte ainsi obtenu.

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues, à partir de produits connus.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés centigrades et sont données non corrigées.

Par mélange (RS) se rapportant à l'atome de carbone portant le groupe alkyle R_2 , on entend un mélange dans un rapport approximatif de 1:1.

Exempl 1Acide (2S)-1-[(2RS)-3-(2-furylcarbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique

On dissout 11,4 g d'acide (2S)-1-(2-méthyl-2-propényl)-pyrrolidine-2-carboxylique dans 16,5 ml d'éthanol et, en l'espace de 15 minutes, on ajoute goutte à goutte à ce mélange 10 g d'acide furanne-2-thiocarboxylique. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante, on y ajoute un mélange de chlorure de méthylène et d'eau dans le rapport 9:1, on décante la phase organique ainsi obtenue et on l'extrait avec de l'hydroxyde de sodium 0,5 N. On réunit les phases aqueuses, on ajuste à pH 4, puis on extrait à deux reprises avec 0,5 litre de chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de magnésium les phases organiques préalablement réunies, on filtre et on évapore le solvant. Après avoir dissous le résidu d'évaporation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther dans le rapport 1:4, on y ajoute 6 ml de tert.-butylamine en solution dans de l'éther; il se forme un précipité. On obtient ainsi le sel de tert.-butylammonium du composé du titre; il fond à 132-140°. ($[\alpha]_D^{20} = -67,3^\circ$; $c = 2,2$ dans l'eau).

Par recristallisation successive du sel de tert.-butyl ammonium ou du sel de dicyclohexylammonium selon des méthodes connues, on obtient les formes individuelles R et S.

En procédant comme décrit à l'exemple 1 et en utilisant les produits de départ appropriés de formule III et de formule II (dans lesquels n signifie 1 et Y et Z forment ensemble une double liaison; ou bien n signifie 0, 1 ou 2 et Y représente un atome d'hydrogène et Z un atome de chlore), on peut préparer les composés de formule I spécifiés dans le tableau I ci-dessous.

(Tableau I voir page suivante)

TABLEAU I

| Ex. | R | a) R ₁ | R ₂ | A | n | Point de fusion |
|---|-------------|----------------------|------------------|------------------------------------|---|---|
| 2 | | -H (S) | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - | 1 | le sel de dicyclohexyl ammonium (***) fond à 212-215° |
| 3 | | -H (S) | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - | 1 | |
| 4 | | -H (S) | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - | 1 | |
| 5 | | -H (S) | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - | 1 | |
| 6 | Cyclo-butyl | -H (S) | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - | 1 | |
| 7 | | -H (S) | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ - | 1 | |
| a) les symboles (R), (S) et (RS) concernent la configuration de l'atome de carbone portant le groupe -COOR ₁ . | | | | | | |

* Chacun des composés des exemples 2 à 7 est obtenu sous forme (RS), R et S

* * Forme (RS)

Les composés de formule I n'ont pas été décrits jusqu'à présent dans la littérature. Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, ils se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques, en particulier par une action antihypertensive.

L'action antihypertensive des composés de formule I a été mise en évidence chez le rat éveillé hypertendu selon la méthode décrite par A. Grollmann dans Proc. Soc. exp. Biol. Med. 57, 102 (1944). On détermine la pression sanguine sur la queue de l'animal au moyen de la manchette habituelle. Administrés par voie orale ou sous-cutanée à des doses comprises entre environ 1 et 100 mg/kg, les composés de formule I exercent dans cet essai une nette action antihypertensive. Avec l'acide (2S)-1-[(2RS)-3-(2-furyl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, par exemple, on observe une nette baisse de la pression sanguine 1 heure après avoir administré par voie orale 10 mg/kg de cette substance.

Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme antihypertenseurs, par exemple pour le traitement curatif ou prophylactique d'affections associées à une dysfonction du système angiotensine-rénine. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 50 et 1000 mg de substance active, qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant chacune environ de 1 à 100 mg de substance active.

Les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie un atome d'hydrogène peuvent être administrés aussi bien à l'état d'acides libres que sous forme de leurs sels dont l'activité est du même ordre que celle des acides libres correspondants.

Les composés de formule I ainsi que les sels acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de formule I où R_1 signifie un atome d'hydrogène, peuvent être utilisés comme médicaments, soit seuls, soit sous forme

de compositions pharmaceutiques appropriées pour l'administration par la voie orale, rectale ou parentérale. Pour préparer des compositions pharmaceutiques appropriées, on travaille la substance active avec des excipients minéraux ou organiques, inertes du point de vue pharmacologique. Comme excipients, on pourra utiliser par exemple :

pour des comprimés et des dragées : le lactose, l'amidon, le talc, l'acide stéarique, etc...;

pour des sirops : l'eau, le saccharose, le sucre inverti, le glucose, etc...;

pour des préparations injectables : l'eau, des alcools, le glycérol, des huiles végétales, etc...;

pour des suppositoires : des huiles naturelles ou durcies, des cires, des graisses, etc....

Les compositions pharmaceutiques peuvent en outre contenir des agents de conservation, de dissolution, des stabilisants, des mouillants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants etc..., appropriés.

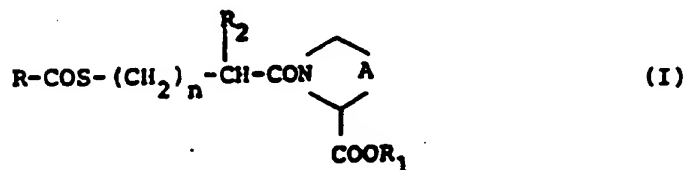
Exemple de composition pharmaceutique : comprimés

| | | | |
|----|---|------|------|
| 20 | Sel de tert.-butylammonium de l'acide (2S)-1-[(2RS)-3-(2-furylcarbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique | 30,8 | mg * |
| | Lactose | 56,1 | mg |
| | Acide tartrique | 3 | mg |
| | Amidon de maïs | 5 | mg |
| 25 | Talc | 5 | mg |
| | Stéarate de magnésium | 0,1 | mg |
| | Pour un comprimé pesant | 100 | mg |

* Ce qui correspond à 25 mg d'acide libre

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux amides d'acides cycliques,
caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I



10

dans laquelle

R représente

15

- a) un atome d'hydrogène,
- b) un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone,
- c) un groupe alkyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone, monosubstitué par un groupe hydroxy, le groupe hydroxy devant être séparé du reste carbonylthio par au moins deux atomes de carbone,
- d) un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 11 atomes de carbone, le reste phényle de ces 2 groupes portant chacun un ou deux substituants choisis parmi les atomes de fluor, de chlore et de brome et les groupes alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien un, deux ou trois substituants choisis parmi les groupes alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou
- e) un groupe furyle, benzo[b]furyle, thiényle, benzo[b]thiényle, pyridyle, quinolyle, isoquinolyle, 2- ou 3-pyrrolyle ou un groupe indolyle autre que le groupe 1-indolyle,

30

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

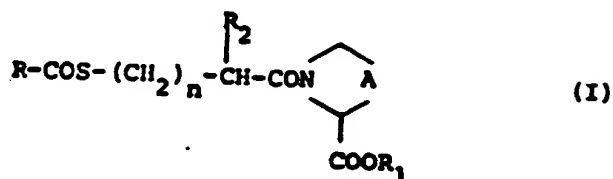
35

A représente un groupe éthylène éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, ou un groupe méthylène ou triméthylène, et

n signifie 0, 1 ou 2,

et les sels que forment les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie un atome d'hydrogène.

2.- Nouveaux amides d'acides cycliques,
5 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I



10

dans laquelle

R représente un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 11 atomes de carbone, le reste phényle
15 de ces 2 groupes étant substitué par deux groupes alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou tri-substitué par des groupes alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe furyle, benzo[b]furyle, thiényle, benzo[b]thiényle, pyridyle ou indolyle autre que
20 le groupe 1-indolyle,

R_1 représente un atome d'hydrogène,

R_2 signifie un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

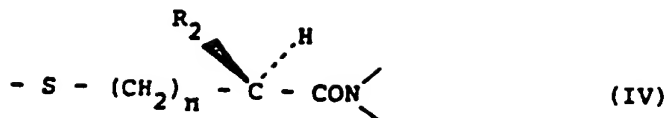
A représente un groupe éthylène éventuellement substitué
25 par un groupe hydroxy, et

n signifie 1,

et les sels que forment ces composés.

3.- Les amides d'acides cycliques selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés
30 en ce qu'ils se présentent sous forme d'isomères optiques, de racémiques ou de diastéréoisomères.

4.- Les amides d'acides cycliques selon la revendication 3, caractérisés en ce que l'atome de carbone substitué par R_2 présente, lorsque R_2 signifie un groupe
35 alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, la configuration indiquée dans le reste suivant de formule IV



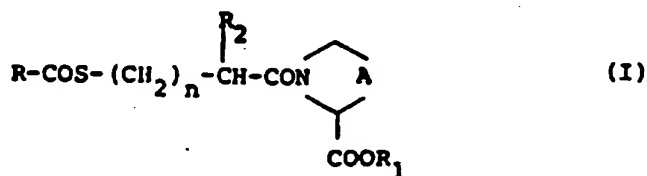
5

5.- Nouveaux amides d'acides aminés cycliques, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'acide (2S)-1-[3-(3,4-diméthoxy-phényl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, l'acide (2S)-1-[3-(2-thiényl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, l'acide (2S)-1-[3-(2-pyridyl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, l'acide (2S)-1-[3-(2-indolyl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, l'acide (2S)-1-[3-(cyclobutyl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique et l'acide (2S)-1-[3-(2-benzo[b]furyl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique,

l'atome de carbone β du groupe propanoyl pouvant avoir la configuration R, S ou RS, et les sels que forment ces composés.

6.- L'acide (2S)-1-[3-(2-furyl-carbonylthio)-2-méthyl-propanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, l'atome de carbone β du groupe propanoyl pouvant avoir la configuration R, S ou RS, et les sels que forme ce composé.

7.- Un procédé de préparation des composés répondant à la formule I



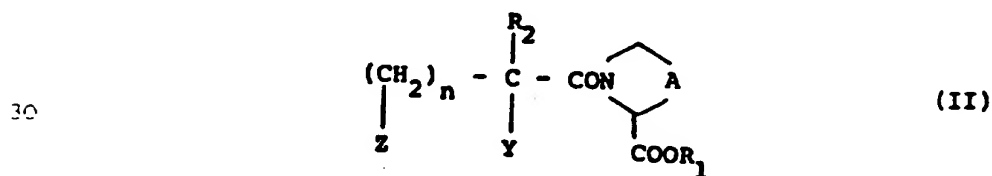
dans laquelle

R représente

- a) un atome d'hydrogène,
b) un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de

carb ne,

- c) un groupe alkyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ,
monosubstitué par un groupe hydroxy, le groupe hydroxy
devant être séparé du reste carbonylthio par au moins
deux atomes de carbone,
- d) un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle contenant
de 7 à 11 atomes de carbone, le reste phényle de ces
2 groupes portant chacun un ou deux substituants choisis
parmi les atomes de fluor, de chlore et de brome et
les groupes alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
ou bien un, deux ou trois substituants choisis parmi
les groupes alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou
- e) un groupe furyle, benzo[b]furyle, thiényle, benzo[b]
thiényle, pyridyle, quinolye, isoquinolye, 2- ou 3-
pyrrolyle ou un groupe indolye autre que le groupe
1-indolye,
- R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4
atomes de carbone,
- A représente un groupe éthylène éventuellement monosubstitué
par un groupe hydroxy, ou un groupe méthylène ou triméthyl-
ène, et
- n signifie 0, 1 ou 2,
- et des sels que forment les composés de formule I où R_1
signifie un atome d'hydrogène,
- caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de formule II



dans laquelle R_1 , R_2 et A ont les significations déjà données, et
soit i) n signifie 0, 1 ou 2 et, dans ce cas, Y signifie un
atome d'hydrogène et Z représente un groupe susceptible

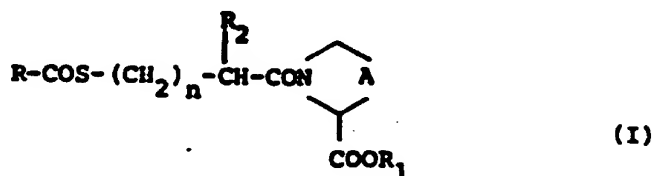
d'être éliminé,
 s'il n'a pas de double liaison, dans ce cas, Y et Z forment ensemble
 d'une double liaison,
 avec des composés de formule III



dans laquelle R a la signification déjà donnée,
 et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I
 ainsi obtenus où R_1 signifie un atome d'hydrogène, en leurs
 sels.

8.- L'application en thérapeutique des amides
 d'acides aminés cycliques spécifiés à l'une quelconque des
 revendications 1 à 6, à titre de principes actifs de
 médicaments.

9.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient,
 à titre de principe actif, un amide d'acide aminé cyclique
 répondant à la formule I



dans laquelle

R représente

- a) un atome d'hydrogène,
- b) un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone,
- c) un groupe alkyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone, monosubstitué par un groupe hydroxy, le groupe hydroxy devant être séparé du reste carbonylthio par au moins deux atomes de carbone,
- d) un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 11 atomes de carbone, le reste phényle de ces 2 groupes portant chacun un ou deux substituants choisis parmi les atomes de fluor, de chlore et de brome et les groupes alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien un, deux ou trois substituants choisis parmi les groupes alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou e) un groupe furyle, benzo[b]furyle, thiényle, benzo[b]thiényle, pyridyle, quinolyne, isoquinolyne, 2- ou 3-pyrrolyle ou un groupe indolyne autre que le groupe 1-indolyne,

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

A représente un groupe éthylène éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, ou un groupe méthylène ou triméthylène, et

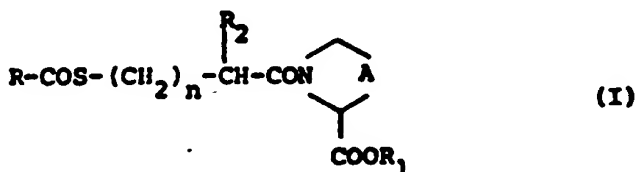
n signifie 0, 1 ou 2,

à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point

de vue pharmaceutique, lorsque R_1 signifie un atome d'hydrogène.

10.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un amide d'acide cyclique répondant à la formule I

20



25 dans laquelle

R représente un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 11 atomes de carbone, le reste phényle de ces 2 groupes étant substitué par deux groupes alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou trisubstitué par des groupes alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe furyle, benzo[b]furyle, thiényle, benzo[b]thiényle, pyridyle ou indolyne autre que le groupe 1-indolyne,

35 R_1 représente un atome d'hydrogène,

R_2 signifie un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de

carbone,

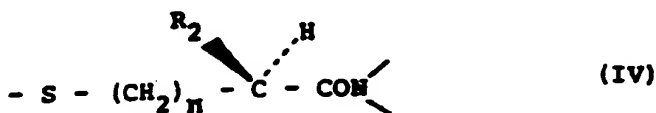
A représente un groupe éthylène éventuellement substitué par un groupe hydroxy, et

n signifie 1,

5 à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

11.- Un médicament selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisé en ce que le principe actif se présente sous forme d'isomère optique, de racémique
10 ou de diastéréoisomère.

12.- Un médicament selon la revendication 11, caractérisé en ce que le principe actif présente, à l'atome de carbone substitué par R_2 lorsque R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, la configuration indiquée dans le reste suivant de formule IV
15



20

13.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, l'un au moins des amides d'acides spécifiés à la revendication 5, à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

25 14.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, l'acide (2S)-1-[3-(2-furyl-carbonylthio)-2-méthylpropanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique, l'atome de carbone β du groupe propanoyl pouvant avoir la configuration R, S ou RS, à l'état libre
30 ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

15.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 9 à 14,
35 en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.